






NAPHTHYRIDINE DERIVATIVE AND PHARMACEUTICAL CONTAINING SAID DERIVATIVE

Patent number: JP62030780
Publication date: 1987-02-09
Inventor: SATO SUSUMU; HONDA HARUYOSHI; KOMOTO TERUO; ISOMAE KAZUO; KURAISHI TADAYUKI; KATORI TATSUHIKO
Applicant: SS PHARMACEUTICAL CO
Classification:
- **international:** A61K31/435; C07D471/04
- **european:**
Application number: JP19860067875 19860326
Priority number(s): JP19850081967 19850417

Also published as:

| | |
|---|----------------|
|  | EP0198456 (A2) |
|  | US4690924 (A1) |
|  | US4659710 (A1) |
|  | EP0198456 (A3) |
|  | EP0198456 (B1) |

Report a data error here

Abstract of JP62030780

NEW MATERIAL:A compound expressed by formula I [R1 is H or COR3 (R3 is alkyl or phenyl or styryl which may be substituted); R2 is alkoxy, piperidino, morpholino, etc.]. **EXAMPLE:**6-Amino-8-morpholino-1,7-naphthyridine. **USE:**An anti-inflammatory agent, antiarrhythmic agent, agent for cardiovascular organs, diuretic agent, broncholidator, antiacetylcholine agent useful for diseases, e.g. cardiopathy, hypertension, asthma, arthritis, lumbago, toothache, etc. **PREPARATION:**A 1,7-naphthyridine derivative expressed by formula II (X is halogen) is reacted with a compound expressed by the formula R2-A (A is H or alkali metal) in a solvent, e.g. methanol, as necessary, in the presence of a base at room temperature - the reflux temperature of the solvent to afford the aimed compound expressed by formula I.

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-30780

⑪ Int. Cl.⁴C 07 D 471/04
A 61 K 31/435

識別記号

113
AAH
AAX

庁内整理番号

6664-4C

⑬ 公開 昭和62年(1987)2月9日

※審査請求 未請求 発明の数 2 (全10頁)

⑭ 発明の名称 1, 7-ナフチリジン誘導体及びこれを含有する薬剤

⑮ 特 願 昭61-67875

⑯ 出 願 昭61(1986)3月26日

優先権主張 ⑰ 昭60(1985)4月17日 ⑱ 日本(JP) ⑲ 特願 昭60-81967

⑳ 発 明 者 佐 藤 進 千葉市横戸町5-22
 ㉑ 発 明 者 本 田 晴 義 千葉県印旛郡富里村日吉台4-3-2 サニーパークハイ
 ツ3-107
 ㉒ 発 明 者 甲 本 照 夫 千葉市山王町1-22
 ㉓ 発 明 者 磯 前 和 男 習志野市津田沼4-11-10 飯島荘9号室
 ㉔ 発 明 者 倉 石 忠 幸 千葉市柏井町1656-3 八千代台パークハイツB-2-
 104
 ㉕ 出 願 人 エスエス製薬株式会社 東京都中央区日本橋浜町2丁目12番4号
 ㉖ 代 理 人 弁理士 有賀 三幸 外2名
 最終頁に続く

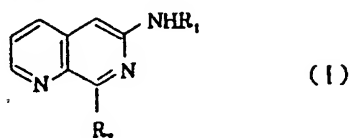
明 細 書

1. 発明の名称

1, 7-ナフチリジン誘導体及びこれを含有する薬剤

2. 特許請求の範囲

1. 次の一般式(I)



〔式中、 R_1 は水素原子又は基 COR_3 (R_3 はアルキル基；アルキル基、アルコキシ基、水酸基又はハロゲン原子で置換されていても良いフェニル基；又はステリル基を示す)を示し、 R_2 はアルコキシ基、ビベリジノ基、モルホリノ基、基

$-N \begin{smallmatrix} /R_4 \\ \backslash R_5 \end{smallmatrix}$ (R_4 は水素原子、アルキル基又はヒドロ

キシエチル基を、 R_5 はアルキル基、アミノ基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ジヒドロキシプロピル基、ジアルキルアミノエ

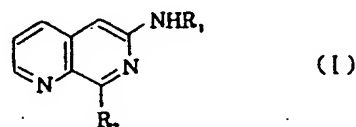
チル基、フェニルエチル基、アルコキシフェニルエチル基又はビリジイルメチル基を示す)又は

は基 $-N \begin{smallmatrix} /R_6 \\ \backslash R_7 \end{smallmatrix}$ (R_6 はアルキル基、フェニル基、

ヒドロキシエチル基又はアルキル基、アルコキシ基、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていても良いシンナモイル基を示す)を示す。但し、 R_1 が水素原子のとき、 R_2 はメトキシ基又はエトキシ基でないものとする〕

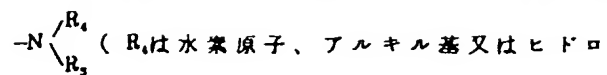
で表わされる1, 7-ナフチリジン誘導体又はその酸付加塩。

2. 次の一般式(I)



〔式中、 R_1 は水素原子又は基 COR_3 (R_3 はアルキル基；アルキル基、アルコキシ基、水酸基又はハロゲン原子で置換されていても良いフェニル基；又はステリル基を示す)を示し、 R_2 はア

ルコキシ基、ビペリジノ基、モルホリノ基、基



キシエチル基を、 R_5 はアルキル基、アミノ基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ジヒドロキシプロピル基、ジアルキルアミノエチル基、フェニルエチル基、アルコキシフェニルエチル基又はピリジイルメチル基を示す)又は基 $-N \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} N-R_6$ (R_6 はアルキル基、フェニル基、ヒドロキシエチル基、又はアルキル基、アルコキシ基、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていても良いシンナモイル基を示す)を示す)で表わされる1,7-ナフチリジン誘導体又はその酸付加塩を有効成分として含有する抗炎症剤又は循環器系用剤。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は新規な1,7-ナフチリジン誘導体、更に詳細には、医薬として有用な新規な1,7-



(I)

〔式中、 R_1 は水素原子又は基 COR_3 (R_3 はアルキル基；アルキル基、アルコキシ基、水酸基又はハロゲン原子で置換されていても良いフェニル基；又はステリル基を示す)を示し、 R_2 はアルコキシ基、ビペリジノ基、モルホリノ基、基 $-N \begin{matrix} R_4 \\ R_5 \end{matrix}$ (R_4 は水素原子、アルキル基又はヒドロキシエチル基を、 R_5 はアルキル基、アミノ基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ジヒドロキシプロピル基、ジアルキルアミノエチル基、フェニルエチル基、アルコキシフェニルエチル基又はピリジイルメチル基を示す)又は基 $-N \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} N-R_6$ (R_6 はアルキル基、フェニル基、ヒドロキシエチル基又はアルキル基、アルコキシ基、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていても良いシンナモイル基を示す)を示す)〕

ナフチリジン誘導体及びその酸付加塩に関する。

〔従来の技術及びその問題点〕

従来、多くの1,7-ナフチリジン誘導体が知られているが、薬理作用を有する誘導体としては、降圧作用を有する誘導体(米国特許第4,176,183号)及び殺虫作用を有する誘導体(西独特許出願公開第2361,438号)が知られているにすぎず、それ以外の薬理作用を有する1,7-ナフチリジン誘導体については報告をみない。

〔問題点を解決するための手段〕

本発明者は、種々の1,7-ナフチリジン誘導体を合成し、その薬理作用を探索したところ、(I)式で表わされる新規化合物が強い抗不整脈作用、強心作用、利尿作用、気管支拡張作用、抗アセチルコリン作用、抗炎症作用及び鎮痛作用等を有し、心疾患、高血圧症、喘息、関節炎、腰痛、歯痛等の諸疾患に対し有用なものであることを見出し、本発明を完成した。

すなわち本発明は、次の一般式(I)

す。但し、 R_1 が水素原子のとき、 R_2 はメトキシ基又はエトキシ基でないものとする〕

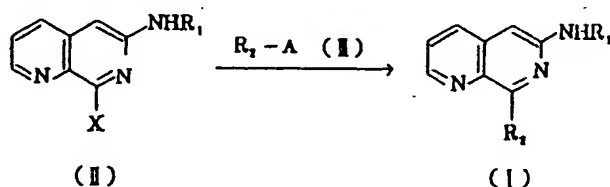
で表わされる1,7-ナフチリジン誘導体及びその酸付加塩を提供することを目的とするものである。

また、本発明の他の目的は、1,7-ナフチリジン誘導体(I)及びその酸付加塩を含有する薬剤、特に抗炎症剤及び循環器系用剤を提供するものである。

本発明の式(I)で表わされる化合物は、例えば次の方法により製造される。

〔方法〕

1,7-ナフチリジン誘導体(II)に一般式(III)で表わされる化合物を反応させることにより化合物(I)を得る。



(II)

(I)

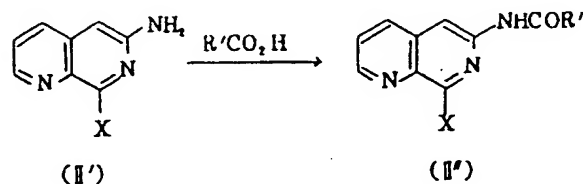
(式中、Xはハロゲン原子、Aは水素原子又はアルカリ金属を示し、R₁及びR₂は前記した意味を有する)

本反応は、室温ないし使用する溶媒の還流温度にて数時間～数日間撹拌するか、又は、封管中数時間ないし数日間加温することによつて実施される。また必要に応じ水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基存在下反応を行うことも出来る。溶媒としてはメタノール、エタノール、含水アルコール、アセトン、ジメチルホルムアミド、ジオキサン、エトキシエタノール等が挙げられる。

出発原料の1,7-ナフチリジン誘導体(II)のうちR₁が水素原子である誘導体は、公知方法により容易に得られる〔ロシタタン：テトラヘドロンレターズ(Rosita Tan: Tetrahedron Letters) 1233～1237 (1966)〕。

また、1,7-ナフチリジン誘導体(II)のうちR₁がアシル基、ベンゾイル基、シンナモイル基である誘導体(II')は、新規化合物であるが、例えば

下式に従つて、6-アミノ-8-ブロム(又はクロル)-1,7-ナフチリジン誘導体(II')に対応するカルボン酸若しくはその反応性誘導体を塩基の存在下反応させることにより製造される。



(式中Xはハロゲン原子R'はアルキル基；アルキル基、アルコキシ基、水酸基又はハロゲン原子で置換されていても良いフェニル基；又はステリル基を示す)

本反応は通常のアシル化法により実施される。

斯くして得られた本発明の1,7-ナフチリジン誘導体(I)は、更に必要に応じて常法により塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩などの無機塩又はマレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩などの有機酸塩とすることが出来る。

〔作用及び発明の効果〕

斯くの如くして得られた本発明化合物の薬理作用及び毒性について試験した結果を示す。

(1) 抗炎症作用

6週令のウイスター系ラットを一群5匹とし18時間絶食した後、被検化合物を0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC-Na)溶液に溶解又は懸濁し、経口投与した。被検化合物投与60分後に1%カラゲニン生理食塩水溶液0.1mlを右足蹠皮下に注入し、3時間後に足容積(A)を測定し、カラゲニン投与前の足容積(B)から浮腫率(A/B)を算出した。

別に1%カラゲニン生理食塩水溶液0.1mlを右足蹠皮下に注入した対照群の浮腫率も同様に求め、それぞれの検体の浮腫抑制率を算出した。

$$\text{浮腫抑制率(\%)} = \left(1 - \frac{\text{被検化合物投与群の浮腫率}}{\text{対照群の浮腫率}}\right) \times 100$$

この結果を第1表に示す。

第1表

| 化合物番号 | 投与量 (mg/kg) | 浮腫抑制率(\%) |
|-------|-------------|-----------|
| 3 | 100 | 55.0 |
| 4 | 30 | 54.0 |
| 9 | 30 | 27.1 |
| 22 | 10 | 42.4 |
| 25 | 10 | 44.6 |

以上の結果から明らかな如く本発明化合物(I)は強い抗炎症作用を有し、抗炎症薬として有用なものである。

(2) 抗不整脈作用

ハートレー系雄性モルモット(体重530～990g)一群5匹を用いウレタン1.2g/kg(i.p.)麻酔下に四肢第II誘導により心電図を測定し、抗不整脈作用を調べた。すなわち、0.1N塩酸で溶解し、生理食塩水で希釈した被検薬10mg/kgを静脈内に投与した。被検薬の投与直後にモルモットの頸静脈内に挿入したポリエ

チレンカニユーレを介しウアバインを持続注入 (4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) し、不整脈を誘発した。R-R間隔の不整、心室性期外収縮 (A-Vブロック)、心室細動及び心停止を誘発するのに要したウアバインの量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$) から抗不整脈作用を判定した。この結果を第2表に示す。

第2表

| 被検薬 | R-R間隔不整 | 心室性期外収縮 (A-Vブロック) | 心室細動 | 心停止 |
|--------|---------|-------------------|-------|-------|
| 化合物番号4 | 59.1 | 78.9 | 216.5 | 277.5 |
| 19 | 68.9 | 146.0 | - | 392.1 |
| 22 | 69.6 | 109.6 | 285.4 | 399.3 |
| 対照 | 59.2 | 80.5 | 170.0 | 246.6 |

(3) 強心作用

体重500~800gハートレー系雄性モルモットの心臓を取り出し、クレブス-ヘンゼleit氏 (Krebs-Henseleit) 液中で心筋筋を摘出した。自発拍動を有する左右心筋筋の両端を

セルフィンで固定し、95% O_2 + 5% CO_2 を通気した32℃クレブス-ヘンゼleit氏液20mlを含む浴槽中に上下を固定し懸垂した。次いで等尺性に自発拍動の収縮力、心拍数を測定した。標本安定後、被検化合物を少量の1規定塩酸あるいは0.1規定塩酸で溶解し更に生理食塩液で希釈し、累積的 ($10^{-7} \sim 10^{-4} \text{ g/ml}$) に上記浴槽中に注入した。注入前値に対する被検化合物注入後の最大変化率(%)を求め、収縮力増大作用 (陽性変力作用) を強心作用の指標とし、さらに心拍数増加又は減少作用 (陽性又は陰性変周期作用) も同時に観察した。この結果を第3表に示す。

以下余白

第3表

| 被検薬 | 化合物番号 | 変力作用及び変周期作用 (コントロールに対する%) | | | | |
|-----|-------|---------------------------|--------------------|------------------|--------------------|-----------------------|
| | | 10 ⁻⁶ | 3×10 ⁻⁶ | 10 ⁻⁵ | 3×10 ⁻⁵ | 10 ⁻⁴ g/ml |
| | 5. | 4.7 (1.7) | 8.6 (3.6) | 12.9 (5.9) | 29.0 (8.6) | 56.1 (13.0) |
| | 8. | 4.1 (1.1) | 9.6 (2.7) | 16.4 (4.0) | 33.4 (6.8) | 64.1 (12.9) |
| | 13. | 2.6 (0.2) | 8.7 (1.6) | 24.6 (3.1) | 52.3 (1.9) | 92.9 (-11.8) |
| | 16. | - | 4.5 (1.6) | 12.5 (3.3) | 36.8 (7.0) | 103.2 (19.0) |
| | 34. | 6.3 (5.3) | 13.3 (10.3) | 24.9 (18.5) | 38.7 (25.7) | 89.2 (46.0) |

(4) 急性毒性

本発明の代表的化合物について測定した急性毒性値は、第4表の通りである。

第4表

| 化合物番号 | LD ₅₀ (mg/kg P.O.) | |
|-------|-------------------------------|-------|
| | マウス | ラット |
| 4 | >1000 | - |
| 13 | >500 | - |
| 16 | >500 | - |
| 22 | 1600 | >3000 |

級上の如く、本発明の1,7-ナフチリジン誘導体(I)は優れた抗炎症作用、抗不整脈作用、強心作用等を有し、しかもその急性毒性値 (LD₅₀) が500mg/kg以上と安全なものであり、抗炎症剤及び循環器系用剤として有用である。

また本発明化合物(I)を投与する場合の剤型としては、経口、非経口等の投与形態に応じた各種剤型、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、

液剤等の経口投与剤；皮下、筋肉若しくは静脈注射剤、輸液混合用剤又は坐剤等の非経口投与剤とすることができる。上記製剤化は、自体公知の方法によつてなし得る。すなわち、1,7-ナフチリジン誘導体(1)又はその塩をデンプン、乳糖、マンニトール等の賦形剤；カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤；結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤；タルク、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤；軽質無水ケイ酸等の流動性向上剤等を適宜組み合わせて処方することにより錠剤、カプセル剤、散剤又は顆粒剤を製造することができる。また、液剤、注射剤は、植物油等にて1,7-ナフチリジン誘導体(1)又はその塩を懸濁又は溶解し、油性注射剤とするか、常法によつて水等に溶解又は懸濁させてシロップ剤等とすることにより製造することができる。更に坐剤とするには、通常用いられる基剤、例えばカカオ脂、合成油脂等にて常法により分散後固化させることにより製造することができる。

NMR δ ppm (DMSO- d_6)

11.0(b, 1H), 8.9(d, d, 1H), 8.5(s, 1H),
8.4(d, d, 1H), 7.7(d, d, 1H), 2.2(s, 3H)

実施例 1

6-アミノ-8-モルホリノ-1,7-ナフチリジン：

6-アミノ-8-ブロム-1,7-ナフチリジン 800 mg、モルホリン 3.12 g にメタノール 40 ml を加え、水浴上 13 時間還流した。反応後メタノールを減圧留去し、残渣にクロロホルムを加え、水洗後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。クロロホルムを減圧留去し、残渣に少量のアセトンを加えて溶かし、これにヘキサンを加え不溶物をろ取した。ろ液を濃縮し、残渣をクロロホルム-ヘキサンの混液から再結晶し、黄色結晶の 6-アミノ-8-モルホリノ-1,7-ナフチリジン(化合物番号 3) 500 mg (収率 60.9%) を得た。

実施例 2

6-アセタミド-8-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]-1,7-ナフチリジン：

本発明の 1,7-ナフチリジン誘導体(1)の投与量は、疾病の種類、用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度などにより適宜選択されるが、通常成人において、経口投与の場合には 0.1 ~ 20 mg/kg、非経口投与の場合は 0.05 ~ 10 mg/kg を 1 日 1 回ないし数回に分けて投与するのが好ましい。

〔実施例〕

次に参考例及び実施例を挙げ、本発明を説明する。

参考例 1

6-アセタミド-8-ブロム-1,7-ナフチリジン：

6-アミノ-8-ブロム-1,7-ナフチリジン 4.84 g をピリジン 3.2 ml に懸濁し、これに無水酢酸 6.6 ml を加え、室温にて 4 時間撹拌した。反応後、氷水 500 ml 中に注入し析出結晶をろ取し、よく水洗した。メタノールより再結晶し、無色針状晶の 6-アセタミド-8-ブロム-1,7-ナフチリジン 5.37 g (収率 93.4%) を得た。

ナフチリジン：

6-アセタミド-8-ブロム-1,7-ナフチリジン 2.66 g、1-ピペラジンエタノール 6.51 g にエトキシエタノール 180 ml を加え、45 分還流撹拌した。反応後、エトキシエタノールを減圧留去し、残渣にクロロホルムを加え、よく水洗後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。クロロホルムを減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、エタノール-エテル混液から再結晶して淡黄色結晶の 6-アセタミド-8-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]-1,7-ナフチリジン(化合物番号 22) 2.6 g (収率 82.5%) を得た。

実施例 3

6-(4-クロルベンゾイルアミノ)-8-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]-1,7-ナフチリジン塩酸塩：

6-(4-クロルベンゾイルアミノ)-8-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]-1,7-ナフチリジン 4.1 g をエタノール

ル 20 ml に溶解し、氷冷攪拌下エタノール塩酸を
 少しずつ加え、更にエーテル 200 ml を加えて析
 出した結晶をろ取し、よくエーテルで洗い乾燥し
 た。炭黄色結晶性粉末の塩酸塩（化合物番号 29）
 4.2 g を得た。

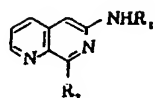
融点 248 ~ 251 °C（分解）

実施例 4


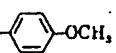


実施例 1、2 又は 3 と同様にして第 5 表に示す
 化合物を得た。なお、表中には実施例 1、2 及び
 3 で得た化合物も併せて示した。








以下余白






第 5 表



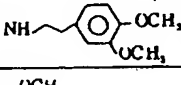
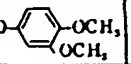


| 化合物 番 号 | R ₁ | R ₂ | NMR (δ ppm) | 融 点 (°C) | |
|------------|-------------------|---------------------------------------|--|-----------------------------|-----------------------------|
| | | | | | 塩酸塩 |
| 1 | H | | 8.4 (d, d, 1H), 7.6 (d, d, 1H), 7.2 (d, d, 1H), 6.0 (s, 1H), 3.4 (s, 6H), 3.2~3.8 (b, 2H) | 207.0 / 210.0 (分解) | |
| 2 | ' | | 8.4 (d, d, 1H), 7.6 (d, d, 1H), 7.1 (d, d, 1H), 6.0 (s, 1H), 4.0~4.7 (b, 2H), 3.9 (m, 2H), 1.7 (b, 6H) | 123.5 / 124.5 | |
| 3 | ' | | 8.5 (d, d, 1H), 7.8 (d, d, 1H), 7.4 (d, d, 1H), 6.2 (s, 1H), 4.0~4.7 (b, 2H), 4.0 (b, 8H) | 112.5 / 113.5 | |
| 4 | ' | | 8.3 (d, d, 1H), 7.6 (d, d, 1H), 7.1 (d, d, 1H), 6.0 (s, 1H), 3.8~4.2 (m, 4H), 3.6 (b, 4H), 2.4~2.9 (m, 6H) | | 160.0 / 163.0 (分解) |
| 5 | COCH ₃ | -NHCH ₃ | 8.4 (d, d, 1H), 7.8 (d, d, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.3 (d, d, 1H), 6.7~7.0 (m, 1H), 3.05 (d, 3H), 2.15 (s, 3H) | 157.0 / 159.0 | |
| 6 | ' | -NHC ₂ H ₅ | 8.55 (d, d, 1H), 7.9 (d, d, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.35 (d, d, 1H), 6.6~7.0 (m, 1H), 3.5 (q, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.4~2.0 (m, 2H), 1.0 (t, 3H) | 130.5 / 132.0 | |
| 7 | ' | -NHCH ₂ CH ₂ OH | 9.0 (b, 1H), 8.55 (d, d, 1H), 7.95 (d, d, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.1~7.6 (m, 1H), 7.4 (d, d, 1H), 4.3~4.8 (m, 1H), 3.5~4.0 (m, 4H), 2.2 (s, 3H) | 181.5 / 183.5 | |

| 化合物 番 号 | R ₁ | R ₂ | NMR (δ ppm) | 融 点 (°C) | |
|------------|-------------------|--|---|---------------------|-----------------------------|
| | | | | | 塩 酸 塩 |
| 8 | COCH ₃ | -NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH | 8.8 (b, 1H), 8.5 (d, d, 1H), 7.9 (d, d, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.9~7.5 (m, 2H), 4.25 (b, 1H), 3.5~4.0 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.6~2.05 (m, 2H) | 118.5 / 119.5 | |
| 9 | " | -NHCH ₂ CHCH ₂ OH OH | 8.5 (d, d, 1H), 7.9 (d, d, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.35 (d, d, 1H), 4.2~4.9 (m, 2H), 3.1~4.0 (m, 7H), 2.1 (s, 3H) | 174.5 / 175.0 | |
| 10 | " | -NHCH ₂ CH ₂ -  | 8.4 (d, d, 1H), 8.1 (b, 1H), 7.8 (d, d, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.0~7.4 (m, 6H), 3.5~4.1 (m, 2H), 2.8~3.2 (t, 2H), 3.1 (s, 3H) | 163.0 / 166.0 | |
| 11 | " | -NHCH ₂ CH ₂ -  | 8.4 (d, d, 1H), 8.1 (b, s, 1H), 7.8 (d, d, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.3 (d, d, 1H), 7.1 (d, 2H), 6.7 (d, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.5~4.0 (m, 2H), 2.9 (t, 2H), 2.1 (s, 3H) | | 143.0 / 144.0 |
| 12 | " | -NHCH ₂ -  | 8.45~8.65 (m, 2H), 6.9~8.1 (m, 8H), 4.85 (d, 2H), 2.15 (s, 3H) | | 176.0 / 179.0 (分解) |
| 13 | " | -NHCH ₂ -  | 8.4~8.7 (m, 3H), 7.0~8.1 (m, 7H), 4.75 (d, 2H), 2.2 (s, 3H) | | 177.0 / 180.0 (分解) |
| 14 | " | -NHNH ₂ | 10.1 (b, 2H), 8.6 (d, d, 1H), 8.1 (d, d, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.4 (d, d, 1H), 4.0~4.8 (m, 1H), 2.1 (s, 3H) | 231.0 / 233.0 | |
| 15 | " | -NHCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ | 8.5 (d, d, 1H), 7.8~8.0 (m, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.0~7.5 (m, 2H), 3.6 (q, 2H), 2.6 (t, 2H), 2.3 (s, 6H), 2.2 (s, 3H) | 152.5 / 153.0 | |

| 化合物 番 号 | R ₁ | R ₂ | NMR (δ ppm) | 融 点 (°C) | |
|------------|------------------------------------|---|--|---------------------|-------|
| | | | | | 塩 酸 塩 |
| 16 | COCH ₃ | -N(CH ₃) ₂ | 8.6 (d, d, 1H), 7.95 (d, d, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.35 (d, d, 1H), 3.4 (s, 6H), 2.2 (s, 3H) | 152.5 / 153.0 | |
| 17 | " | -N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂ | 8.3~8.6 (m, 2H), 8.0 (d, d, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.35 (d, d, 1H), 5.7 (b, 2H), 3.9 (s, 8H), 2.2 (s, 3H) | 157.5 / 158.5 | |
| 18 | " | -N  | 8.65 (d, d, 1H), 7.9~8.1 (m, 2H), 7.9 (s, 1H), 7.4 (d, d, 1H), 3.95 (s, 8H), 2.2 (s, 3H) | 214.5 / 215.5 | |
| 19 | " | -N  N-CH ₃ | 8.6 (d, d, 1H), 8.0 (d, d, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.4 (d, d, 1H), 3.9~4.2 (m, 4H), 2.5~2.9 (m, 4H), 2.3 (s, 3H), 2.2 (s, 3H) | 174.0 / 177.0 | |
| 20 | " | -N  N-  | 8.6 (d, d, 1H), 7.8~8.1 (m, 3H), 6.8~7.5 (m, 6H), 4.0~4.3 (m, 4H), 3.2~3.6 (m, 4H), 2.2 (s, 3H) | 214.0 / 215.0 | |
| 21 | " | -N  N-COCH-CH-  | 8.6 (d, d, 1H), 8.0 (d, d, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.8 (b, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.4 (d, d, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.7 (s, 2H), 3.6~4.2 (m, 17H), 2.1 (s, 3H) | 208.5 / 209.0 | |
| 22 | -COCH ₃ | -N  N-CH ₂ CH ₂ OH | 8.6 (d, d, 1H), 8.2 (b, 1H), 7.9 (d, d, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.3 (d, d, 1H), 3.9~4.2 (m, 4H), 3.7 (t, 2H), 3.15 (s, 1H), 2.5~2.9 (m, 6H), 2.2 (s, 3H) | 153.5 / 155.0 | |
| 23 | -COCH ₂ CH ₃ | " | 8.6 (d, d, 1H), 7.9 (d, d, 1H), 7.8 (b, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.3 (d, d, 1H), 3.9~4.2 (m, 4H), 3.7 (t, 2H), 2.5~3.0 (m, 6H), 2.45 (q, 2H), 1.35 (t, 3H) | 147.5 / 148.5 | |

| 化合物 番 号 | R ₁ | R ₂ | NMR (δ ppm) | 融 点 (°C) | |
|------------|--|--|--|----------------|------------------------|
| | | | | | 塩 酸 塩 |
| 24 | -CO(CH ₂) ₃ CH ₃ | -N(CH ₂) ₂ CH ₂ CH ₂ OH | 8.6(d.d, 1H), 7.9(d.d, 1H), 7.8(s, 1H), 7.7(b, 1H), 7.3(d.d, 1H), 3.9~4.2(m, 4H), 3.7(t, 2H), 2.2~3.0(m, 8H), 1.1~2.0(m, 6H), 0.9(t, 3H) | 100.0 102.0 | |
| 25 | -CO(CH ₂) ₄ CH ₃ | . | 8.6(d.d, 1H), 8.0(b, 1H), 7.9(d.d, 1H), 7.85(s, 1H), 7.3(d.d, 1H), 3.9~4.2(m, 4H), 3.7(t, 2H), 2.2~2.9(m, 8H), 1.1~2.0(m, 10H), 0.9(t, 3H) | | 174.0 179.0 (分解) |
| 26 | -CO-  | . | 8.6(d.d, 1H), 8.4(b, 1H), 8.0(s, 1H), 7.88(m, 3H), 7.5(m, 4H), 4.03(m, 4H), 3.65(t, 2H), 2.3~3.0(m, 7H) | | 210 215 |
| 27 | -CO-  | . | 8.48(d.d, 1H), 8.32(b, 1H), 7.9(s, 1H), 7.72(m, 1H), 7.7(d, 2H), 7.25(m, 1H), 7.12(d, 2H), 3.97(t, 4H), 3.6(t, 2H), 2.92(s, 1H), 2.68(m, 6H), 2.36(s, 3H) | | 252 260 (分解) |
| 28 | -CO-  | . | 8.50(d.d, 1H), 8.35(b, 1H), 7.93(s, 1H), 7.82(m, 1H), 7.80(d, 2H), 7.27(m, 1H), 6.85(d, 2H), 3.98(t, 4H), 3.75(s, 3H), 3.62(t, 2H), 2.90(s, 1H), 2.68(m, 6H) | | 240 249 (分解) |
| 29 | -CO-  | . | 8.47(d.d, 1H), 8.46(b, 1H), 7.88(s, 1H), 7.8(m, 1H), 7.74(d, 2H), 7.27(m, 1H), 7.26(d, 2H), 3.98(t, 4H), 3.62(t, 2H), 2.98(s, 1H), 2.65(m, 6H) | | 248 251 (分解) |
| 30 | -CO-  | . | 8.55(d.d, 1H), 8.45(b, 1H), 7.95(s, 1H), 7.7~8.2(m, 3H), 6.85~7.5(m, 3H), 4.0(m, 4H), 3.65(t, 2H), 2.3~3.1(m, 7H) | | 243 248 (分解) |

| 化合物 番 号 | R ₁ | R ₂ | NMR (δ ppm) | 融 点 (°C) | |
|------------|---|---|--|----------------|--------------------|
| | | | | | 塩 酸 塩 |
| 31 | -CO-  | -N(CH ₂) ₂ CH ₂ CH ₂ OH | 8.94(b, 1H), 8.68(d.d, 1H), 7.98(d.d, 1H), 7.96(s, 1H), 7.70(d.d, 1H), 7.3~7.55(m, 2H), 6.8~7.2(m, 3H), 4.07(t, 4H), 3.72(t, 2H), 2.63(m, 6H) | | 149 152 (分解) |
| 32 | -COCH=CH-  | . | 8.65(d.d, 1H), 8.12(b, 1H), 8.02(s, 1H), 8.0(d.d, 1H), 7.8(d, 1H), 7.10~7.62(m, 6H), 6.60(d, 1H), 4.02(m, 4H), 3.68(t, 2H), 2.7(m, 7H) | | 248 255 (分解) |
| 化合物 番 号 | R ₁ | R ₂ | NMR (CDCl ₃ , δ) | 融 点 (°C) | |
| | | | | | 塩 酸 塩 |
| 33 | H | -OC ₂ H ₅ | 0.9~2.0(m, 7H), 4.2(br, 2H), 4.4(t, 2H), 6.0(s, 1H), 7.1(d.d, 1H), 7.55(d.d, 1H), 8.4(d.d, 1H) | 128 129.5 | |
| 34 | -COCH ₃ | -OC ₂ H ₅ | 1.5(t, 3H), 2.2(s, 3H), 4.5(q, 2H), 7.3(d.d, 1H), 7.85(s, 1H), 7.9(d.d, 1H), 8.1(d.d, 1H), (CDCl ₃ +DMSO-d ₆) | 258 260 | |
| 35 | -COCH ₃ | NH-  | 1.85(s, 1H), 2.2(s, 3H), 2.85(t, 2H), 3.65(t, 2H), 3.7(s, 3H), 3.75(s, 3H), 6.5~6.9(m, 3H), 7.2(d.d, 1H), 7.45(s, 1H), 7.55(d.d, 1H), 8.3(d.d, 1H) | 133.5 134.5 | |
| 36 | -COCH ₃ | -OCH ₃ | 2.2(s, 3H), 4.05(s, 3H), 7.3(d.d, 1H), 7.5~7.7(m, 1H), 7.85(s, 1H), 7.9(d.d, 1H), 8.1(d.d, 1H) | 249 252 | |
| 37 | -CO(CH ₂) ₃ CH ₃ | -N(CH ₂) ₂ CH ₃ | 1.85(t, 3H), 1.0~2.0(m, 10H), 2.35(t, 2H), 3.35(s, 6H), 7.2(d.d, 1H), 7.65(s, 1H), 7.8(d.d, 1H), 8.5(d.d, 1H) | 80 80.5 | |
| 38 | -CO-  | -N(CH ₂) ₂ CH ₃ | 3.4(s, 6H), 3.85(s, 3H), 3.90(s, 3H), 6.75(d, 1H), 7.1~7.35(m, 2H), 7.4(s, 1H), 7.8(d.d, 1H), 7.85(s, 1H), 8.2(br, 1H), 8.5(d.d, 1H) | 151.5 152.5 | |

実施例 5

錠剤：

| | |
|----------------------------|--------|
| 1,7-ナフチリジン誘導体 (化合物番号16) | 5 mg |
| D-マンニトール | 100 mg |
| 結晶セルロース | 30 mg |
| デンプン | 55 mg |
| カルボキシメチルセルロースカルシウム | 8 mg |
| タルク | 5 mg |
| ステアリン酸マグネシウム | 2 mg |
| 全 量 | 200 mg |

常法により1錠中、上記成分量を含有する錠剤を製造した。

実施例 6

カプセル剤：

常法により、下記成分・分量の顆粒を製造し、これを4号カプセル1個に充填した。

| | |
|---------------------------|--------|
| 1,7-ナフチリジン誘導体 (化合物番号8) | 5 mg |
| トウモロコシデンプン | 25 mg |
| 結晶セルロース | 100 mg |
| 全 量 | 130 mg |

実施例 7

注射剤：

常法により、下記成分・分量から2mlの褐色アンプルに充填された注射剤50個を製造した。

| | |
|-------------------------------|-------------|
| 1,7-ナフチリジン誘導体 (化合物番号8の塩酸塩) | 250 mg |
| 生理食塩液 | 全量100mlとする。 |

実施例 8

坐剤：

常法により、下記成分・分量を溶融、搅拌後、成型固化し、坐剤1個を製造した。

| | |
|---------------------------|---------|
| 1,7-ナフチリジン誘導体 (化合物番号8) | 5 mg |
| カカオ脂 | 1195 mg |
| 全 量 | 1200 mg |

以 上

第1頁の続き

⑨Int.Cl.

A 61 K 31/435

識別記号

庁内整理番号

ABE
ABP
ABQ
ACF
ACX

⑦発 明 者 香 取 達 彦 茨城県北相馬郡利根町布川3081-11

手続補正書(自発)

昭和61年5月21日

特許庁長官 宇賀 進 郎 殿



1. 事件の表示

昭和61年特許願第 67875 号

2. 発明の名称

1,7-ナフチリジン誘導体及びこれを含有する薬剤

3. 補正をする者

事件との関係 出願人

名称 エスエス製薬株式会社

4. 代理人

住所 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号(〒103)
共同ビル 電話(669)090400

氏名 (6870) 弁理士 有賀 三 郎

住所 同上

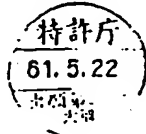
氏名 (7756) 弁理士 高野 登志郎

住所 同上

氏名 (8632) 弁理士 小野 信 夫

5. 補正命令の日付

自 発



方式 (秘)

6. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の欄

7. 補正の内容

(1) 明細書中、第7頁第1行

「ハロゲン原子、」とあるを

「ハロゲン原子を示し、」と訂正する。

(2) 同、第8頁下から第11行

「ハロゲン原子」とあるを

「ハロゲン原子を示し、」と訂正する。

(3) 同、第9頁第12行

「(A/B)」とあるを

「 $(\frac{A-B}{B} \times 100)$ 」と訂正する。

(4) 同、第12頁第7行

「 $(10^{-7} \sim 10^{-4} \text{ g/ml})$ 」とあるを「 $(10^{-6} \sim 10^{-4} \text{ g/ml})$ 」と訂正する。

5) 同、第13頁「第3表」中「化合物番号5.」

の「 10^{-4} g/ml 」の欄「56.1 とあるを
(13.0)」「59.1 と訂正する。
(13.0)」

6) 同、第17頁第9行

「水浴上」とあるを

「水浴上」と訂正する。

(7) 同、第24頁「第5表」(つづき) 中「化

合物番号34」の「NMR」の欄

「1.5(t, 3H)、2.2(s, 3H)、4.5(q, 2H)、7.3

(d, d, 1H)、7.85(s, 1H)、7.9(d, d, 1H)、

8.1(d, d, 1H)、(CDCl₃+DMSO-d₆)」

とあるを

「1.5(t, 3H)、2.2(s, 3H)、4.5(q, 2H)、7.3

(d, d, 1H)、7.85(s, 1H)、7.9(d, d, 1H)、

8.1(d, d, 1H)、(CDCl₃+DMSO-d₆)」

と訂正する。